

IN.PACT AV 薬剤コーティングバルーンカテーテル (IN.PACT AV 018)

再使用禁止

【警告】

- 関連学会が定める適正使用指針を遵守して、本品を使用すること[遵守しない場合、本品の最適な効果が得られない可能性がある。]
- バルーン拡張用溶液には水性造影剤と生理食塩液の混合液(1:1)を使用し、空気又はその他の気体は使用しないこと[バルーン拡張に空気又はその他の気体を使用すると、塞栓が生じるおそれがある。推奨されている拡張用溶液を使用した場合のみ、本品の *in vitro* の安全性及び有効性が確認されている。]
- 最大拡張圧(RBP)を超えないこと[RBP は *in vitro* 試験の結果に基づいている。RBP より高い圧力をかけると、バルーンが破裂して内膜損傷及び解離が生じる可能性がある。RBP については「バルーンコンプライアンスチャート」(表 7)を参照すること。]
- 抗血小板療法においては、使用時に十分に効果が期待できる状態になるよう、十分な前投与を行うこと。
- 臨床試験において、術後少なくとも 1 か月間の抗血小板療法が推奨されている(【臨床成績】の項参照)。出血等の副作用のリスクに留意しながら、患者の背景因子や病変部の解剖学的特徴等を十分考慮し、患者の状態に応じて定期的なフォローアップを行うとともに、抗血小板剤の投与期間延長の必要性を検討すること。また、抗凝固剤等との併用により出血のリスクが増大する可能性があるため、十分注意すること。
- 本品の使用にあたっては、治療後の抗血小板剤の投与が必要であるため、併用する抗血小板剤の添付文書を必ず参照し、出血や血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、無顆粒球症、重篤な肝障害等の重大な副作用の発現のリスクが高まる可能性があることを十分考慮すること。また、使用前に、本品の特性(利点とリスク)とともに、治療後の抗血小板療法に伴うリスク等について患者に十分に説明し、理解したことを確認した上で使用すること。

【禁忌・禁止】

- 適用対象(患者)
 - 推奨される抗血小板剤又は抗凝固剤治療が受けられない患者には使用しないこと[抗血小板療法は血小板凝集及び血液凝固を減少させ、血管内手技後の開存性を維持する。抗血小板療法はまた血栓塞栓性事象を減少させる。詳細情報については抗血小板薬の添付文書を参照すること。]
 - 血管形成術用バルーンの完全な拡張、又はデリバリーシステムの適切な配置を妨げる病変を有すると判断された患者に使用しないこと[前拡張が適切に実施できた場合のみ、本品の有効性及び安全性が確認されている。]
 - パクリタキセルに対する既知のアレルギー又は過敏症がある患者に使用しないこと。
 - 授乳中、妊娠中、若しくは妊娠を計画している女性、又は父親になる予定のある男性には使用しないこと[パクリタキセルが母乳中に移行するかどうか、及びパクリタキセル暴露により乳児に副作用が生じる可能性があるかどうかは不明である。]
- 使用方法
 - 再使用禁止
 - 再滅菌禁止[再滅菌を想定していないため、不適切な滅菌により、性能を損ねたり、感染が起こるおそれがあるため。]

【形状・構造及び原理等】

本品は、カテーテル先端に薬剤コーティングを施したオーバーザワイヤバルーンカテーテル(Over-The-Wire[OTW])である。薬剤は、原薬のパクリタキセル及び賦形剤の尿素で構成される。本品は、経皮的血管形成術(PTA)によって血管を物理的に拡張させ、薬剤成分は再狭窄に関連する増殖応答を低減させることが期待される。

〈機器の構造〉



- ガイドワイヤポート
- ハブ
- 拡張ポート
- ストレンリリーフ
- シャフト
- カテーテル有効長
- X線不透過性バルーンマーカ
- バルーン

〈バルーンサイズ〉

直径 (mm)	バルーン長(mm)				
	40	60	80	100	120
4.0	X	X	X	X	X
5.0	X	X	X	X	X
6.0	X	X	X	X	X
7.0	X	X	X	---	---

- ガイドワイヤ推奨径: 0.46mm (0.018 インチ)
- カテーテル有効長: 800、1,300mm
- 推奨拡張圧: 8atm
- 最大拡張圧: 10atm

〈血液・体液に直接接触する成分の原材料〉

- バルーン: ポリアミド
- シャフト等: ポリアミド、高密度ポリエチレン樹脂
- 薬剤コーティング: パクリタキセル、尿素

【原理等】

本品の手技は、標準的な PTA に準じている。本品を透視下で標的病変へデリバリーする。圧力計付拡張器(インフレーションデバイス。本品には含まれない。)を用いて希釈造影剤(等しい割合の造影剤と生理食塩液の混合液)の注入により本品カテーテル先端のバルーンの膨らみをコントロールし、狭窄性血管を物理的に拡張する。拡張後、バルーンを収縮し、本品を病変及び体内から抜去する。

薬剤(パクリタキセル)は、PTA に対する増殖反応によって引き起こされる再狭窄を抑制することが期待される。

表 1 バルーンサイズ毎の薬剤含量

バルーン径 (mm)	バルーン長 (mm)	標準パクリタキセル含量 (µg)
4.0	40	1995
4.0	60	2875
4.0	80	3754
4.0	100	4634
4.0	120	5513
5.0	40	2575
5.0	60	3674
5.0	80	4774
5.0	100	5873
5.0	120	6973
6.0	40	3188
6.0	60	4508

バルーン径 (mm)	バルーン長 (mm)	標準バクリタキセル含量 (μg)
6.0	80	5827
6.0	100	7147
6.0	120	8466
7.0	40	3837
7.0	60	5376
7.0	80	6916

バルーンコンプライアンスチャートは後述の表 7 を参照すること。

【使用目的又は効果】

本品は、4～12mm の対照血管径を有する透析用の自己血管動静脈瘻における病変長が 100mm 以下の閉塞性病変を有する患者の治療に対し、経皮的血管形成術(PTA)において使用することを目的としている。

【使用方法等】

1. 本品バルーンカテーテルのサイズの選択

- 標準バルーン径は標的病変の遠位側の対照血管内径と一致していなければならない。バルーン長は近位端及び遠位端が病変長より約 1cm 長くなければならない。
- 病変が、利用できる本品の最長サイズより長い場合は、「8. 本品の複数使用」の「本品を複数使用する場合に推奨されるオーバーラップ」(図 4)及び「本品を複数使用してのタンデム病変の治療」(図 6)に記載されているとおり、推奨されているオーバーラップを適用し、本品を複数用いて病変を治療する。

2. 血管前処置

- 本品の使用前に、適切な血管前処置を行うこと。
- コーティングされていない high pressure PTA バルーンカテーテルを使用する場合は、適切なサイズの本品の通過を容易にするために、標的病変の遠位側の対照血管径と一致する径の PTA バルーンを使用すること。

3. PTA 準備

- 併用機器の使用方法に従って、インフレーションデバイス、イントロデュースサシース及びガイドワイヤを準備する。「最小適合イントロデュースサシース」(表 2)を参考に、適切なサイズのイントロデュースサシースを選択する。

表 2 最小適合イントロデュースサシース

バルーン径(mm)	イントロデュースサシース径(Fr)
4.0、5.0、6.0	5
7.0	6

- 手技前に患者へ適切な薬剤を投与する。
- 標準手技で、血管アクセス部位の準備を行う。
- 併用機器の使用法又は標準手技に従い、ガイドワイヤを止血弁から挿入する。慎重にガイドワイヤをイントロデュースサシースに挿入する。
- 必要に応じてトルクデバイスを装着する。X線透視下において、ガイドワイヤを標的血管へ進め、狭窄部位を通過させる。ガイドワイヤが配置できたらトルクデバイスを脱着する。

4. 本品の準備

- 本品は、保護用トレイで梱包されている。本品及び滅菌包装材料に損傷がないか確認する。すべての準備が整ったあと、カテーテルを包装から慎重に取り出す。挿入準備が整うまでは本品を包装から取り出さないこと。
- 折りたたまれたバルーンには、気泡が含まれていることがあり、使用前に除去する必要がある。ストップコックをカテーテルハブの拡張ポートに接続する。生理食塩液を部分的に満たしたルーアロックシリンジをストップコックに接続する。ストップコックを開放する。シリンジを下向きに垂直に保持し、シリンジのプランジャを引き抜き、空気が完全に抜けるまでバルーン拡張ラインに 30 秒間陰圧をかける。
- 気泡が完全に抜けきったのちにストップコックを閉じ、シリンジを取り外す。
- 生理食塩液で満たしたシリンジをガイドワイヤポートに接続する。液体が遠位端から排出されるまで、ガイドワイヤポートを通じてガイドワイヤルーメン内にヘパリン加生理食塩液をフラッシュすること。

5. インフレーションデバイスと本品との接続

- インフレーションデバイスを 15mL の造影剤及び生理食塩液の混合液で満たす。空気又はその他の気体媒体を用いてバルーンを拡張しないこと。推奨されている拡張用溶液(等しい割合の造影剤及び生理食塩液)のみを使用すること。準備中、バルーンに陽圧をかけないこと。
- インフレーションデバイスから完全に空気を除去する。
- ストップコックを閉じた状態で拡張ポートに接続し、インフレーションデバイスをストップコックにしっかりと接続する。ストップコック及びインフレーションデバイスの接続部のいずれにも空気がないことを確認する。

6. デリバリー及び拡張手順

- 本品には、バルーンを保護する peel away バルーンプロテクタ(以降、「バルーンプロテクタ」と記す)が取り付けられている。バルーンプロテクタを手前に引き、本品の先端部を露出させる。病変部を通過して配置された位置決め済みのガイドワイヤの近位端に本品のバルーン先端チップを通す。ガイドワイヤが本品のハブから出るまで、ガイドワイヤに沿って本品を前進させる。
- 本品のシャフトからバルーンプロテクタのタブを外す。片方の手でバルーンプロテクタを支え、バルーンプロテクタからバルーンを押し出してイントロデュースサシースに挿入する。バルーンプロテクタを止血弁に挿入しないこと。本品がキンクしていないことを確認しながらこの操作を行う。バルーンプロテクタを挿入の補助又はリラップに用いてはならない。(図 1)



図 1 バルーンをイントロデュースサシースに挿入

- 直接 X 線透視下で確認しながら、カテーテルを前進させる。ストップコックを閉じている間、キンクを避けるために止血弁を通してゆっくりと少しずつカテーテルを先に進める。止血弁を開いてバルーンが通過しやすいようにし、バルーンコーティングに対する損傷も防止する。バルーンが通過したら可能な限り強く止血弁を締めて、カテーテルが容易に移動できるようにする一方で、血液の逆流を防止する。
- 本品を病変部に進めるにあたり、必要に応じて、カテーテルからバルーンプロテクタを取り外す。バルーンプロテクタのタブを把持し、完全に分離するまで外側に引っ張る。(図 2)

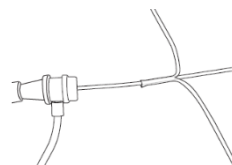


図 2 バルーンプロテクタを取り外す

- X 線透視下で、X 線不透性マーカを使用して拡張させる病変内にバルーンを配置する。既にこの時点でインフレーションデバイスと接続していない場合は、本項 5 に従ってインフレーションデバイスと本品を接続する。
- ストップコックを開放し、コンプライアンスチャートに記載された適切な圧力をかけバルーンを拡張し、圧力を維持するためにストップコックを閉じる。病変の拡張を最適に行うために、180 秒の拡張を推奨する。
- 薬剤溶出には 60 秒かかる。60 秒以上拡張した際には、PTA 不成功のために追加の拡張が必要と判断した場合には、医師の判断により非薬剤コーティング PTA バルーンを用いる(PTA バルーンは本品より短いものを選択する。)

7. 抜出手順

- ストップコックを開放し、インフレーションデバイスに陰圧をかけて、バルーンを収縮させる。完全にバルーンが収縮するまで、約 60 秒間かける。バルーンが大きいほど収縮にかかる時間は長くなる可能性がある。バルーン内から造影剤がなくなったことで、バルーンの収縮を確認する。

- 2) バルーンが完全に収縮したことを確認したのち、インフレーションデバイスを取り外し、止血弁を開き、イントロデューサシースから収縮したバルーンカテーテルを止血弁を通過させて抜去する。止血弁をしっかりと締める。
- 3) 必要に応じて、血管内に残存しているガイドワイヤ/イントロデューサシースを用いて、他のバルーンのタイプ又はサイズのバルーンカテーテルと交換することができる。
- 4) 上記ステップ完了後、ガイドワイヤ/イントロデューサシースを抜去し、止血弁を閉じる。

8. 本品の複数使用

治療を完結させるため、以下のいずれかの条件下でのみ、病変の処置に追加の本品を使用することができる。

- 最初の本品バルーンが、60 秒間の拡張時間に達する前に破裂した場合。
- 病変を完全に覆い、近位端及び遠位端の両端が病変長より約 1cm 長く覆うために、本品が複数必要な場合。

利用可能な最長の本品より病変長が長いために、本品が複数必要な場合、バルーンを約 1cm オーバーラップさせること。追加の本品は、このオーバーラップを行い、近位側及び遠位側の両方を病変より約 1cm 長くして、病変を覆うのに必要な長さ以上に長くしないこと。過剰なオーバーラップを避けるため適切なサイズを選択することが重要である。詳細は図 3～6 を参照のこと。

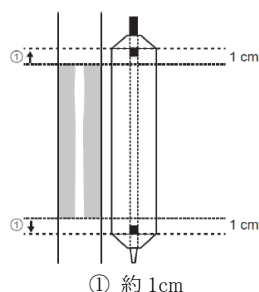


図 3 単一病変の治療

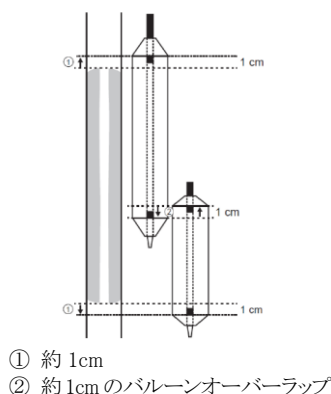


図 4 本品を複数使用する場合に推奨されるオーバーラップ

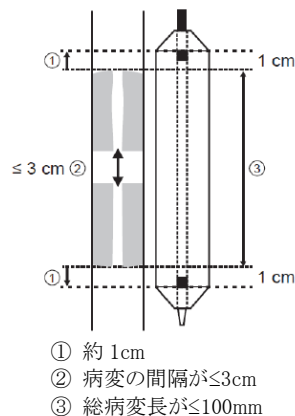


図 5 単一の本品バルーンによるタンデム病変の治療

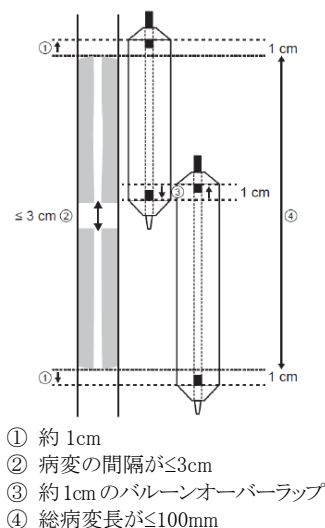


図 6 本品を複数使用してのタンデム病変の治療

〔使用方法等に関連する使用上の注意〕

1. 準備及びデリバリー前にバルーンのコーティングが損傷したり、使用前に薬剤が放出してしまう可能性があるため、本品をすすいだり拭いたりしないこと。
2. アルコールなどの有機溶媒に製品を暴露しないこと[本品の機能が損なわれる可能性がある。]。
3. 気泡を完全に除去することができない場合、カテーテルに漏れがあるおそれがあるため、新しい本品に交換する。
4. バルーンプロファイルを保つために、イントロデューサシースに挿入する前は、陰圧を維持することが重要である。
5. 空気の介入を最小限にするため、吸引及びフラッシュを行い、手技中は、カテーテルの接続をしっかりと維持すること。
6. インフレーションデバイスのチューブ及びシリンジに気泡があってはならない。気泡を取り除くためには、先端を上に向け、造影剤と生理食塩水の混合液を 1mL ほど押し出す。
7. 強く抵抗を感じた場合、イントロデューサシースを介してカテーテルを前進させてはならない。
8. 本品を使用する前に、医師が決定した適切な血管の前処置を行い、 $\leq 30\%$ の残存狭窄を達成すること[薬物治療の効果の低下につながる可能性がある。]。
9. 前拡張の後、最初に挿入した本品が病変を通過できない場合は、効果的な薬剤のデリバリーを確実にするため、新品を用いて治療を行うこと。
10. 後拡張は、最適な血流及び血管拡張を得るために、医師の裁量により行うこと。本品のバルーン拡張後に PTA の適切な結果が得られない場合は、使用した本品よりも短く、かつ薬剤コーティングされていない PTA バルーンを用いて後拡張を行うことが推奨される。
11. 治療血管の全長にわたり薬剤をデリバリーしてから、後拡張を行うこと[十分な再狭窄抑制効果が得られない可能性がある。]。
12. 手技起因の合併症を減らすために病変の被覆には最小数の本品を用いる。
13. バルーンの取扱い及び準備に関する注意事項
 - 1) 製品を使用する直前まで、パウチの内容物を取り出してはならない。
 - 2) バルーンのコーティング又は折りたたまれたバルーンを傷つけないよう、注意して製品を取り扱うこと。
 - 3) 気泡をバルーンから除去するときには、バルーンプロテクタを所定の位置に装着したままにしておく。
 - 4) 拡張カテーテルの挿入前に、PTA に関する標準手技に従って、適切な薬剤を患者に投与する。
 - 5) カテーテル使用時は、血液凝固に注意する。挿入前に、ヘパリン化生理食塩液又は同等の溶液で、血管系に挿入されるすべての製品を洗浄及び浸漬する。本品使用時はガイドワイヤポートからガイドワイヤルメンを生理食塩液で、液体が遠位端の先端チップから出るまでフラッシュする。本品をすすいだり、拭いたりしてはならない。
 - 6) 製品をアルコールなどの有機溶剤に曝してはならない。
 - 7) 血管に損傷を与える危険性を抑えるためには、バルーンの拡張径は病変のすぐ遠位の血管の径と合わせる必要がある。

14. バルーン配置に関する注意事項

- 1) バルーンを拡張させたまま、本品を操作しないこと[血管損傷等の可能性がある。]
- 2) 十分な X 線透視なしで本品を操作しないこと[血管損傷等の可能性がある。]
- 3) バルーンを拡張している時にガイドワイヤを動かさないこと[バルーンが破裂して内膜損傷及び解離が生じる可能性がある。]
- 4) 使用するイントロデュースシースのルーメンは本品を収納するのに適したサイズでなければならない。イントロデュースシースの適合性及び各デバイスサイズのクロスリングプロファイルは「最小適合イントロデュースシース」(表 2)を参照のこと。
- 5) 操作中に抵抗を感じた場合は、X 線透視、ロードマッピング、又はデジタルサブトラクション血管造影法(DSA)を通じて原因を突きとめてから、本品を前後に動かすこと[本品又は血管が損傷する可能性がある。]
- 6) 圧力をかけ過ぎないように、圧力モニタリングデバイスを使用すること。RBP の情報については「バルーンコンプライアンスチャート」(表 7)を参照のこと[RBP より高い圧力をかけると、バルーンが破裂して内膜損傷及び解離が生じる可能性がある。]
- 7) ガイドワイヤが本品の先端から出ていない状態で本品を前進させないこと[血管損傷等の可能性がある。]
- 8) 本品の拡張は一回のみとすること[本品は単回の拡張を目的としており、複数回の拡張は臨床試験において評価されていない。]

15. バルーンカテーテルの抜去に関する注意事項

- 1) 真空中でバルーンを完全に収縮させてから、バルーンカテーテルを病変から引き戻すこと[血管損傷等の可能性がある。]
- 2) 引き戻す時は、イントロデュースシースに対して本品を中心に置く。本品を抜去する時は注意して行うこと[血管損傷等の可能性がある。]
- 3) バルーンカテーテルをイントロデュースシース内に引き戻すときに異常な抵抗を感じた場合は必ず、血管損傷のリスクを低減するためバルーンカテーテル及びイントロデュースシースを一緒に抜去すること。これは X 線透視による直視下で実施しなければならない。
- 4) 展開前に本品を抜去する必要がある、やり直しが望まれる場合は、新品を使用すること[薬剤が十分にデリバリーされないおそれがある。]

【使用上の注意】

1. 使用注意(次の患者には慎重に適用すること。)

- 1) 造影剤に対して重篤な反応の既往のある患者に関しては、本品を使用することのリスク及びベネフィットについて評価を行うこと。
- 2) 治療前に推奨される特定の抗血小板剤治療に対するアレルギー反応を確認し、術前の適切な代替管理(別の薬剤の使用等)を検討すること。

2. 重要な基本的注意

- 1) パクリタキセルの総薬物投与量が 15,105µg を超える複数の本品を使用する安全性は臨床的に評価されていない。
- 2) 本品使用後に再度再狭窄をきたした病変に対する本品の有効性及び安全性は臨床試験において評価されていないため、複数回使用においては、そのリスクとベネフィットを十分に考慮の上で行うこと。薬物動態については、「6.その他の注意」、[パクリタキセルに関する情報]の「2)薬物動態」を参照のこと。
- 3) 本品を前拡張又は後拡張に使用しないこと[前拡張又は後拡張での使用は意図していない。]

3. 相互作用(他の医薬品・医療機器等との併用に関すること。)

併用注意(併用に注意すること。)

薬剤相互作用

本品において、公式の薬物相互作用試験は実施していない。IN.PACT SFA 試験の臨床薬物動態(PK)サブスタディでは、治療後のパクリタキセルの全身濃度は低くかつ迅速に排出され、併用薬による薬物間相互作用の影響の可能性を低減している。パクリタキセルへの相互作用が既知である薬剤を使用している患者に対し本品を使用することを決定する場合、又は最近本品の治療を受けた患者に対しそのような薬剤の治療を開始することを決定する場合は、全身性及び局所的な薬物相互作用の両方に対する考慮が必要である。詳細は「6.その他の注意」、[パクリタキセルに関する情報]を参照のこと。

4. 不具合・有害事象

1) 不具合

末梢血管用バルーンカテーテルの使用に起因する可能性のある不具合には下記があげられるが、これらには限定されない。

[重大な不具合]

- バルーンの破裂
- バルーン若しくはカテーテルシステム、又はその両方の構成部品の断裂、損傷
- バルーンの機能不全
- 病変通過の失敗
- カテーテル抜去困難

2) 有害事象

バルーンカテーテルの使用に起因する可能性のある有害事象には下記があげられるが、これらには限定されない。

[重大な有害事象]

- 急性血管閉塞
- アレルギー反応
- 不整脈
- 動脈瘤又は静脈瘤
- 動脈血栓症又は静脈血栓症
- 死亡
- 解離
- 塞栓
- 血腫
- 出血
- 低血圧/高血圧
- 感染
- 組織/臓器の虚血又は梗塞
- パーマネントアクセスの消失
- 疼痛
- 動脈又は静脈の穿孔又は破裂
- 偽動脈瘤
- 拡張血管の再狭窄
- ショック
- 脳卒中
- 血管攣縮又は萎縮

3) パクリタキセルに関連する有害事象

全身性作用は予想されないが、パクリタキセル薬剤コーティングによって生じる可能性のある、上記には記載されていない潜在的有害事象は、以下のとおりである。ただし、これらには限定されない。

[パクリタキセルに関連する重大な有害事象]

- アレルギー反応/免疫反応
- 脱毛症
- 貧血症
- 消化管症状
- 血液疾患(白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症を含む)
- 肝酵素の変化
- 炎症、細胞傷害又は壊死を含む血管壁における組織学的変化
- 筋肉痛/関節痛
- 骨髄抑制
- 末梢神経障害
- 間質性肺炎

5. 妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用

1) 妊婦、授乳婦への適用

本品は妊娠中及び授乳中の女性には禁忌である【禁忌・禁止】を参照)。「6.その他の注意」、[パクリタキセルに関する情報]の「4)発がん性、遺伝毒性及び生殖毒性」を参照のこと。

2) 小児への適用

小児への適用については、「6.その他の注意」を参照のこと。

6. その他の注意

- 1) 腋窩鎖骨下静脈接合部より中枢に位置する病変に対する本品の有効性及び安全性は確立されていないため、腋窩鎖骨下静脈接合部より中枢に位置する病変の治療を行う際には、そのリスクとベネフィットを十分に考慮の上で行うこと。
- 2) IN. PACT AV の臨床試験では、前拡張として high pressure PTA バルーンカテーテルを用いた標的病変の血管形成が行われた。アテレクトミーなどの他の血管前処置の方法は、臨床

試験では行われていない[適切な前拡張実施後の本品の有効性及び安全性が確認されている。]

- 3) 小児患者における本品の安全性及び有効性は確立されていない。

[パクリタキセルに関する情報]

1) 作用機序

本品が新生内膜の産生に作用するメカニズムは、いまだ完全には実証されているわけではない。パクリタキセルが新生内膜の増殖を阻害する基本的メカニズムとして、細胞分裂の G2/M 期の脱重合の防止による微小管の安定化を促進する。したがって、微小管網は、正常な有糸分裂プロセスに必要な、微小管網の動的再配列を維持されない可能性がある。

2) 薬物動態

ヒトにおける薬物動態については、2,850～16,900µg のパクリタキセルを投与されている 25 例の患者を対象とした IN.PACT SFA 試験において評価した。治療患者に対するパクリタキセルの全身曝露は少なく、二相性の低下により迅速に排出された。C_{max} の範囲は 1.0～35.9ng/mL、及び AUC_{0-∞} の範囲は 11.4～128.8hr*ng/mL であった。この薬物動態サブスタディは、パクリタキセルの迅速な排出により、全身曝露が少ないことを示した。

本品から放出されるパクリタキセルの組織内薬物動態については、AVF に対する処置後のブタモデルで確認済みである。標準コーティング量(3.5µg/mm²)でのパクリタキセルについて、0 日、7 日、28 日、48 日及び 60 日に測定した AVF 組織中濃度の平均値を下表に示す。

表 3 動物試験における AVF 組織中のパクリタキセル濃度

AVF 組織中のパクリタキセル濃度(ng/mg) (標準コーティング量)					
処置後日数	0	7	28	48	60
検体数	11	12	12	12	12
平均値±標準偏差	39±58	6.6±4.3	0.88±1.3	0.11±0.21	0.10±0.12

3) 代謝

パクリタキセルの代謝変換は、主にシトクロム P450 2C8(CYP2C8) 及び 3A4(CYP3A4) を介して肝臓で起こる。CYP2C8 及び CYP3A4 アインザイムの作用と競合又は作用を阻害し得る薬剤は、血漿中のパクリタキセルレベルを上昇させる可能性がある。起こり得る薬剤相互作用については「薬剤相互作用」の項を参照のこと。

4) 発がん性、遺伝毒性及び生殖毒性

パクリタキセルの潜在的発がん性を評価することを目的とした、動物における長期的試験は、査読付き文献で公表されていない。パクリタキセルは Ames 試験又は CHO/HGPRT 遺伝子突然変異アッセイで突然変異原性を示さなかった。しかし、パクリタキセルが細胞増殖に干渉するメカニズムは、細胞分裂時に微小管の安定化の結果として染色体の消失を招く可能性がある。パクリタキセルは、ヒト正常細胞に対して *in vitro* で実証された異数性誘発性薬剤であり、マウス骨髄小核試験法でも陽性反応を呈する。ただし、パクリタキセルが、DNA に直接作用して鎖分解を誘発するということは、まだ実証されていない。

生殖毒性は以前、*in vivo* でウサギ及びラットの両方を用いて評価した。ウサギの胎児の器官形成期におけるパクリタキセル 3.0mg/kg/日の投与は、胚毒性及び胎児毒性を誘発し、母体毒性も認められた。1.0mg/kg/日では催奇形性は認められなかった。なお、胎児死亡により、より高い投与量での影響は評価できなかった。ラットでは、≥1mg/kg/日で生殖機能障害が認められた。ちなみに、IN.PACT SFA 試験の PK サブスタディのパクリタキセルの平均投与量は 7,454µg、被験者の平均体重は 91kg、理論上の標準薬剤含量は 0.082mg/kg であった(コーティングのすべてのパクリタキセルが全身循環に入ると仮定した場合)。

【臨床成績】

IN.PACT AV による臨床試験を以下に示す。

1. IN.PACT AV Access 試験

本試験は、大規模、前向き、国際共同、多施設、単盲検、無作為化試験であり、透折用の自己血管使用皮下動静脈瘻(AVF)において、長さ 100mm までの新規病変又はステントが留置されていない再狭窄性閉塞病変の治療における本品の安全性及び有効性を標準 PTA と比較し、検証をした。

本試験の主要評価項目を以下に示す。

主要有効性評価項目:6 か月までの標的病変の一次開存率

手技後 6 か月までの評価で、臨床的定義に基づく標的病変血行再建術(CD-TLR)がなく、又はアクセス回路に血栓症が認められないことと定義する。

主要安全性評価項目:30 日までの重篤な有害事象の発生率

手技後 30 日までの AV アクセス回路に関わる重篤な有害事象(SAE)の発生率と定義する。

本試験は安全性及び有効性の主要評価項目を満たした。主要安全性評価項目は、手技後 30 日の AV アクセス回路を含む重篤な有害事象(SAE)の発現率であった。AV アクセス回路を含む手技後 30 日の SAE 発現率は本品群が 4.2%、標準 PTA 群が 4.4%であった。本品群は、事前に設定した非劣性マージン(7.5%)を達成した。主要有効性評価項目は、手技後 6 か月の標的病変の一次開存率であった。手技後 6 か月の標的病変の一次開存率は本品群が 82.2%、標準 PTA 群が 59.5%であり(p<0.001)、本品群は標準 PTA 群に対し統計的優位性を示した。

表 4 主要安全性及び有効性評価項目

	本品群 (N=170)	標準 PTA 群 (N=160)	差[95% CI]	P 値 ²
主要有効性評価項目				
6 か月までの標的病変の一次開存率 ¹ (以下からの回避率)	82.2% (125/152)	59.5%(88/148)	22.8% [12.8%, 32.8%]	< 0.001
臨床的定義に基づく標的病変血行再建術(CD-TLR)	16.4% (25/152)	38.5% (57/148)	-22.1% [-31.9%, -12.3%]	< 0.001
アクセス回路の血栓症	2.0% (3/151)	3.4% (5/146)	-1.4% [-5.1%, 2.3%]	0.222
主要安全性評価項目			非劣性検定 (非劣性マージン 7.5%)	
30 日までの AV アクセス回路に関わる重篤な有害事象(SAE)	4.2% (7/166)	4.4% (7/158)	-0.2% [-5.5%, 5.0%]	0.002
			優越性検定	0.500

1 標的病変の一次開存率(TLPP)は、指標手技後に臨床的定義に基づく標的病変血行再建術(CD-TLR)がなく、又はアクセス回路の血栓症が認められないことと定義した。

2 主要有効性評価項目及びその構成事象の p 値は、片側 Z 検定に基づく。主要安全性評価項目の非劣性 p 値は、非劣性マージンを 7.5%とした Farrington-Manning 検定に基づく。主要安全性評価項目の優越性 p 値は、Fisher の正確確率検定(片側検定)に基づく。

表 5 180 日までに重篤な有害事象が発生した被験者 – MedDRA 分類に基づく

重篤な有害事象	本品群 (N=170)	標準 PTA 群 (N=160)
1 件以上の重篤な有害事象が発生した被験者	41.8% (71/170)	53.1% (85/160)
血液およびリンパ系障害	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
白血球増加症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
血小板減少症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
心臓障害	7.6% (13/170)	6.3% (10/160)
急性冠動脈症候群	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
狭心症	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
大動脈弁狭窄	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
心房細動	2.4% (4/170)	0.6% (1/160)
徐脈	0.6% (1/170)	0.6% (1/160)
心停止	1.2% (2/170)	0.0% (0/160)
うっ血性心不全	0.6% (1/170)	2.5% (4/160)
冠動脈疾患	0.6% (1/170)	1.3% (2/160)
冠動脈閉塞	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
冠動脈狭窄	1.2% (2/170)	1.3% (2/160)
拡張機能障害	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
僧帽弁閉鎖不全症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
心嚢液貯留	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
眼障害	1.8% (3/170)	0.0% (0/160)
白内障	1.2% (2/170)	0.0% (0/160)
硝子体出血	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
胃腸障害	4.1% (7/170)	3.1% (5/160)
腹水	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
虚血性大腸炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
下痢	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
憩室	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
嚥下障害	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)

重篤な有害事象	本品群 (N=170)	標準 PTA 群 (N=160)
胃ポリープ	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
胃腸出血	1.2% (2/170)	1.3% (2/160)
腸間膜血腫	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
悪心	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
急性膵炎	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
上部消化管出血	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
嘔吐	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1.8% (3/170)	0.6% (1/160)
胸痛	1.2% (2/170)	0.6% (1/160)
死亡	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
肝胆道系障害	2.4% (4/170)	0.0% (0/160)
胆管結石	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
胆石症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
肝硬変	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
門脈血栓症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
免疫系障害	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
腎移植拒絶反応	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
感染症及び寄生虫症	10.6% (18/170)	3.8% (6/160)
腹部膿瘍	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
虫垂炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
気管支炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
蜂巣炎	0.6% (1/170)	0.6% (1/160)
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
心内膜炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
腸球菌感染	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
大腸菌性菌血症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
胃腸炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
消化管感染	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
感染性皮膚潰瘍	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
骨髄炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
肺炎	4.1% (7/170)	0.6% (1/160)
腎盂腎炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
敗血症	1.8% (3/170)	1.3% (2/160)
敗血症性ショック	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
ブドウ球菌性菌血症	0.6% (1/170)	0.6% (1/160)
皮下組織膿瘍	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
尿路感染	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
傷害、中毒及び処置合併症	23.5% (40/170)	41.9% (67/160)
寛骨臼骨折	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
動静脈瘤	1.2% (2/170)	1.9% (3/160)
動静脈閉塞	1.2% (2/170)	0.6% (1/160)
動静脈瘻部位合併症	18.8% (32/170)	35.6% (57/160)
動静脈瘻部位出血	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
動静脈瘻血栓症	0.6% (1/170)	1.3% (2/160)
冠動脈再狭窄	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
透析関連合併症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
大腿骨骨折	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
血液透析合併症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
股関節部骨折	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
四肢損傷	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
多発骨折	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
直腸損傷	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
頭蓋骨骨折	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
脊椎圧迫骨折	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
硬膜下血腫	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
臨床検査	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
トロポニン増加	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
代謝及び栄養障害	3.5% (6/170)	4.4% (7/160)
水分過負荷	1.8% (3/170)	0.6% (1/160)
高血糖	0.6% (1/170)	0.6% (1/160)
高カリウム血症	0.6% (1/170)	1.9% (3/160)
高ナトリウム血症	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
血液量増加症	0.6% (1/170)	0.6% (1/160)
栄養障害	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
筋骨格系及び結合組織障害	2.9% (5/170)	0.6% (1/160)
反応性関節炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
背部痛	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
肋軟骨炎	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
側腹部痛	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
脊柱管狭窄症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)

重篤な有害事象	本品群 (N=170)	標準 PTA 群 (N=160)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	1.2% (2/170)	1.9% (3/160)
膀胱癌	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
乳房血管肉腫	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
肺腺癌	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
腹膜転移	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
遠隔転移を伴う前立腺癌	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
神経系障害	2.9% (5/170)	3.8% (6/160)
頰動脈狭窄	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
脳血管発作	1.2% (2/170)	0.0% (0/160)
頰髄神経根障害	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
脳症	0.6% (1/170)	0.6% (1/160)
肝性脳症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
虚血性脳卒中	0.6% (1/170)	0.6% (1/160)
末梢性ニューロパシー	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
失神寸前の状態	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
失神	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
一過性脳虚血発作	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
精神障害	0.6% (1/170)	1.3% (2/160)
振戦譫妄	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
精神状態変化	0.0% (0/170)	1.3% (2/160)
腎及び尿路障害	1.2% (2/170)	1.3% (2/160)
末期腎疾患	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
腎嚢胞	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
腎腫瘍	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
尿閉	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6.5% (11/170)	1.9% (3/160)
急性呼吸不全	1.2% (2/170)	0.0% (0/160)
慢性閉塞性肺疾患	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
労作性呼吸困難	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
低酸素症	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
胸水	2.9% (5/170)	0.0% (0/160)
誤嚥性肺炎	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
肺高血圧症	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
肺水腫	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
呼吸停止	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
呼吸不全	0.6% (1/170)	0.6% (1/160)
皮膚及び皮下組織障害	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
糖尿病性足病変	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
社会環境	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
患者による治療拒否	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
外科及び内科処置	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
動静脈瘻手術	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
血管障害	3.5% (6/170)	4.4% (7/160)
大動脈瘤	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
大動脈狭窄	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
低血圧	1.2% (2/170)	1.3% (2/160)
末梢動脈閉塞性疾患	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
末梢動脈閉塞	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
末梢動脈狭窄	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
末梢性虚血	0.6% (1/170)	0.0% (0/160)
スチール症候群	0.0% (0/170)	1.9% (3/160)
静脈狭窄	0.0% (0/170)	0.6% (1/160)
重篤な有害事象の総数	177	153

備考：パーセンテージは各事象が認められた被験者数/当該解析対象集団の全被験者数の割合を示す。事象名は実施医療機関からの報告による。表にあるコーディングされた事象は MedDRA を用いて器官別大分類と基本語に分類されている。被験者はそれぞれ器官別大分類と基本語にて 1 回のみカウントされる。実施医療機関による報告データ。

本試験では、手技前及び手技後最低 4 週間にわたり、少なくとも抗血小板薬単剤療法(例:アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン又はプラスグレル)を投与することが推奨された。表 6 に実施医療機関が報告した抗血小板療法の使用を示す。推奨された抗血小板療法の遵守は、手技後 30 日時点で本品群が 64.2%、PTA 群が 62.3%であった。いずれの抗血小板療法の使用においても、フォローアップ 6 か月までの期間には治療群間に有意な差はなかった。

表 6 抗血小板療法の服薬状況

	本品群 (N=170)	標準 PTA 群 (N=160)
退院時		
いかなる抗血小板療法	68.8% (117/170)	61.3% (98/160)

	本品群 (N=170)	標準 PTA 群 (N=160)
アスピリン	53.5% (91/170)	53.8% (86/160)
クロピドグレル	15.3% (26/170)	15.6% (25/160)
プラスグレル	1.2% (2/170)	1.3% (2/160)
チクロピジン	1.8% (3/170)	0.0% (0/160)
その他	11.8% (20/170)	6.3% (10/160)
二剤併用抗血小板療法 (アスピリン+クロピドグレル/チクロピジン/プラスグレル/その他)	14.1% (24/170)	14.4% (23/160)
30 日目		
いかなる抗血小板療法	64.2% (102/159)	62.3% (96/154)
アスピリン	50.9% (81/159)	54.5% (84/154)
クロピドグレル	15.1% (24/159)	15.6% (24/154)
プラスグレル	1.3% (2/159)	1.3% (2/154)
チクロピジン	1.9% (3/159)	0.0% (0/154)
その他	9.4% (15/159)	7.8% (12/154)
二剤併用抗血小板療法 (アスピリン+クロピドグレル/チクロピジン/プラスグレル/その他)	13.8% (22/159)	14.9% (23/154)
3 か月		
いかなる抗血小板療法	62.0% (98/158)	58.9% (89/151)
アスピリン	50.6% (80/158)	51.7% (78/151)
クロピドグレル	11.4% (18/158)	15.2% (23/151)
プラスグレル	1.3% (2/158)	1.3% (2/151)
チクロピジン	1.9% (3/158)	0.0% (0/151)
その他	8.2% (13/158)	6.6% (10/151)
二剤併用抗血小板療法 (アスピリン+クロピドグレル/チクロピジン/プラスグレル/その他)	10.8% (17/158)	14.6% (22/151)
6 か月		
いかなる抗血小板療法	66.0% (95/144)	59.9% (85/142)
アスピリン	52.8% (76/144)	50.7% (72/142)
クロピドグレル	15.3% (22/144)	15.5% (22/142)
プラスグレル	1.4% (2/144)	0.7% (1/142)
チクロピジン	2.1% (3/144)	0.0% (0/142)
その他	7.6% (11/144)	7.7% (11/142)
二剤併用抗血小板療法 (アスピリン+クロピドグレル/チクロピジン/プラスグレル/その他)	11.8% (17/144)	13.4% (19/142)

【保管方法及び有効期間等】

1. 保管の条件

- 1) 室温で保管すること。
- 2) 放射線や紫外線の線源の付近で保管しないこと。

2. 有効期間

使用期限:2 年

本品の包装に記載されている使用期限までに使用すること。

【承認条件】

本品の有効性及び安全性を十分に理解し、手技等に関する十分な知識・経験を有する医師が、関連学会により策定された適正使用指針を遵守して用いるよう、適切な講習の受講等を医師に徹底するために必要な措置を講ずること。

【製造販売業者及び製造業者の氏名又は名称等】

製造販売業者：日本メドトロニック株式会社
カスタマーサポートセンター 0120-998-167

製造業者：メドトロニック バスキュラー社（米国）
[Medtronic Vascular, Inc.]

表 7 バルーンコンプライアンスチャート

各拡張圧におけるバルーン径

	圧力		バルーン径 (mm)			
	kPa	atm	4.0	5.0	6.0	7.0
	608	6	3.98	4.92	5.84	6.98
	709	7	4.05	5.02	5.94	7.09
推奨拡張圧	811	8	4.12	5.11	6.02	7.18
	912	9	4.18	5.19	6.09	7.27
最大拡張圧	1,013	10	4.24	5.26	6.15	7.35
* <i>in vitro</i> 試験データに基づく参考値						